UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 148

Idées nouvelles sur la pathogénie du mégacolon congénital

(Revue générale à propos d'un cas)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 30 Juillet 1952

par

André BUISSON

Né le 14 Avril 1926 à CHALONS-SUR-MARNE (Marne)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie et de Médecine appliquées à l'Éducation physique et aux Sports
Diplômé de Médecine Tropicale de la Faculté de Marseille

Examinateurs de la Thèse { MM. FONTAN, professeur, *Président*
PIÉCHAUD, professeur
MAYER, agrégé
VERGER, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1951-1952 — N° 148

Idées nouvelles sur la pathogénie du mégacolon congénital

(Revue générale à propos d'un cas)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 30 Juillet 1952

par

André BUISSON

Né le 14 Avril 1926 à CHALONS-SUR-MARNE (Marne)

Élève de l'École Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie et de Médecine appliquées à l'Éducation physique et aux Sports
Diplômé de Médecine Tropicale de la Faculté de Marseille

Examinateurs de la Thèse { MM. FONTAN, professeur, *Président*
PIÉCHAUD, professeur
MAYER, agrégé
VERGER, agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1952

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPÉRIÉ, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N...
	CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN
	MASSE
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	N...
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Médecine expérimentale	N...

	MM.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N...
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	ROUSTET

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC
	DUBARRY
	F.-J. TRAISSAC
	BERGOUIGNAN
	LENG-LEVY
Chirurgie générale	POUYANNE
	LAUMONIER
	CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON
	CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'EPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
	COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE
Pharmacie galénique	MESNARD

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER
	VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND-MÈRE

A MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Docteur CARLES

Assistant d'Histologie

Avec toute notre gratitude pour l'aide qu'il nous a apportée et les conseils qu'il nous a prodigués.

A Monsieur le Médecin-Général GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Agrégé VERGER

Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

qui nous a inspiré le sujet de ce travail.
Qu'il trouve ici, un témoignage de notre profonde gratitude.

Monsieur le Professeur G. MAYER

Professeur d'Histologie et Embyologie
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur F. PIECHAUD

Professeur d'Hygiène et de clinique de la Tuberculose,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Croix de Guerre,
Médaille des Epidémies,
Officier de l'Instruction publique,
Fellow in the American College of chest Physicians.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique médicale des Maladies des Enfants

Médecin des Hôpitaux

Officier de l'Instruction publique

Nous le prions d'agréer nos respectueux remerciements pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

INTRODUCTION

Le Mégacolon congénital est une affection assez rare mais non exceptionnelle dont la gravité justifie l'intérêt que portent à son sujet les pédiatres du monde entier. Depuis le mémoire princeps de Hirschprung (1888) le mégacolon a fait l'objet de multiples recherches cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques. Parmi les hypothèses avancées, la théorie neurotonique mettant l'accent sur le dérèglement du système nerveux autonome, paraissait la plus séduisante, mais les constatations histologiques faites jusqu'à une époque récente apportaient des résultats contradictoires. Les récents travaux de Bodian et ses collaborateurs à Londres, de Swenson aux U.S.A., ont profondément remanié l'aspect de cette question. Pour ces auteurs, les théories pathogéniques classiques du mégacolon congénital dérivent d'un double point de vue erroné : d'une part que tous les mégacolons congénitaux sont des maladies de Hirschprung, d'autre part que la dilatation colique avec hypertrophie pariétale est la manifestation pathologique première. Excluant les mégacolons manifestement secondaires les auteurs ont dissocié le mégacolon congénital en deux affections sensiblement distinctes tant par leur évolution clinique et leurs signes radiologiques que par les bases étiologiques et anatomo-pathologiques sur lesquelles elles reposent et dont dépendent des sanctions thérapeutiques différentes dans l'un et l'autre cas.

2° EVOLUTION DES IDEES

Déjà signalé plusieurs fois auparavant (Battini 1800) (1), Parry (1825), Billard (1829), Von Ammon (1842), Favalli (1846), le mégacolon congénital fut décrit pour la première fois par le médecin danois Hirschprung. Dans une communication publiée en 1888, Hirschprung relate en ces termes les lésions découvertes à l'autopsie de deux cas cliniquement identiques : « When the abdomen was opened two enormously dilated loops of large intestine presented themselves : the sigmoid and the even more severely distended transverse colon. Also the other part of the large intestine appeared somewhat dilated » (a) et Hirschprung ajoute : « Only the rectum was not enlarged but rather seemed to be the site of some kind of slight narrowing » (b) sans malheureusement insister davantage sur cette restriction. Une description détaillée du segment dilaté fait suite attirant ainsi l'attention sur ce qui paraissait être le siège primitif de l'affection. En 1894, le Professeur Mya, de Florence (3) rapportant plusieurs cas de mégacolon décrit des lésions identiques. De nombreuses hypothèses sont alors émises un peu partout pour tenter d'expliquer l'origine de la maladie. On les trouve résumées dans les ouvrages de Rankink (9), de Brenneman (10). La plupart de ces théories mettent en cause un obstacle mécanique. Pourtant, certains auteurs s'accordent pour distinguer du mégacolon secondaire un mégacolon « idiopathique » pour lequel aucune cause d'obstruction ne peut être invoquée et dont la pathogénie reste mystérieuse. En 1892, un médecin de Philadelphie Formad (6), soupçonnant une origine

(a) A l'ouverture de l'abdomen, deux énormes cylindres se présentent d'eux-mêmes : le colon sigmoïde et le colon transverse, ce dernier encore plus sévèrement dilaté. De même, les autres parties du gros intestin apparaissent hypertrophiées.

(b) Seul le rectum non seulement n'est pas dilaté, mais semble plutôt être le siège d'un léger rétrécissement.

nerveuse de l'affection attribuait déjà le mégacolon congénital à un déséquilibre du mécanisme régulateur des fonctions intestinales. Dès 1900, plusieurs chercheurs commencent à explorer l'état du système nerveux autonôme du colon; ces investigations donnent des résultats contradictoires : si l'intégrité des ganglions sympathiques abdominaux est généralement reconnue, une telle unanimité n'existe pas quant à l'état du système parasympathique. Tittel, en 1901 (7), Brentano, en 1904 (8), découvrent des lésions dégénératives des cellules ganglionnaires du plexus myentérique, Finney (1908) (11), Retzlaff (1920) (19), ne notent aucune anomalie mais leurs examens portaient exclusivement sur la portion dilatée.

En réalité, nous devons à Dalla Valle la première étude précise des lésions du plexus myentérique dans la maladie de Hirschprung. Cet auteur dans deux observations successives (17-21), constate l'absence de cellules ganglionnaires dans la portion terminale du gros intestin. Cameron (1927-1928) (27), Adamson (1932) (75), Amorin et Correa Netto (1932) (34), Etzel ((1934-1937) (39), Perrot et Danon (1935) (76), décrivent des modifications histologiques identiques. Progressivement la théorie neurogène du mégacolon gagne du terrain. Plusieurs auteurs pensent pouvoir expliquer le mégacolon idiopathique par un dysfonctionnement neuromusculaire avec hyperactivité sympathique et hypoactivité parasympathique. En 1938, Robertson et Kernohan s'inspirant des travaux antérieurs de Landrum, de Etzel (38) sur la pathogénie du mégaœsophage émettent l'hypothèse d'un insuffisance de l'activité péristaltique dans la portion du colon dépourvue de cellules ganglionnaires.

Au cours de ces dernières années les investigations histologiques ont porté sur un grand nombre de cas. Tiffin (1940) (44), Zuelzer et Wilson (1948) (56) retrouvent les lésions primitivement décrites. Kernohan (55) examinant 11 cas de mégacolon, 10 après autopsie, le 11e sur pièces opératoires, aboutit aux conclusions suivantes : Il y a agénésie des cellules ganglion-

naires du plexus myentérique dans la portion terminale du gros intestin. Par contre, il existe à ce niveau de très nombreuses fibres nerveuses amyéliniques. Les lésions intéressent le rectum de calibre normal ou légèrement diminué dans tous les cas, une zone intermédiaire (transitional région) correspondant à la naissance de la dilatation dans 80 % des cas, la portion distale du colon sigmoïde dans 60 % des cas, sa portion proximale dans 20 % seulement. Le colon descendant, le colon transverse, le colon ascendant et le cæcum possèdent toujours un plexus myentérique normal.

En 1948, les chirurgiens américains Swenson et Bill (54) proposent une nouvelle méthode de traitement comportant l'ablation de la zone malade, c'est-à-dire, du segment rétréci.

Enfin, dans une communication parue dans « The Lancet » du 1er janvier 1949 (58), Bodian, Stephens et Ward insistent sur la nécessité d'isoler du groupe confus des mégacolons idiopathiques une entité bien déterminée dont les caractéristiques radiologiques et anatomo-pathologiques permettent le diagnostic et qui, seule, mérite le nom de maladie de Hirschprung. Excluant de leur étude les cas manifestement secondaires, Bodian, Stephens et Ward ont examiné 73 enfants porteurs de mégacolon : 39 d'entre eux, âgés de 15 jours à 15 ans, répondent aux critères de la Maladie de Hirschprung. Les autres sont provisoirement étiquetés mégacolons « idiopathiques ».

3° ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

Ainsi les travaux récents, que ce soit les publications des auteurs anglo-saxons ou les observations isolées relatées dans la presse médicale de ces dix dernières années, amènent à distinguer dans le cadre du mégacolon infantile trois affections distinctes.

1° Le mégacolon secondaire : le plus souvent l'existence d'un processus obstructif évident ou d'une cause fonctionnelle connue permet un diagnostic étiologique facile ;

2° Le mégacolon idiopathique dont la pathogénie reste confuse ;

3° La Maladie de Hirschprung proprement dite, affection bien définie s'opposant par son tableau clinique et radiologique, par ses lésions histologiques aux autres mégacolons infantiles.

Le mégacolon « idiopathique » se caractérise cliniquement par une constipation discrète s'installant dès le plus jeune âge, ne devenant marquée qu'au bout de plusieurs mois ou années tandis que s'installe alors un météroisme abdominal modéré. A l'examen l'abdomen est peu distendu. Le colon est bourré de matières que l'on retrouve au toucher rectal. L'état général est longtemps conservé. Sous l'influence d'un traitement médical bien conduit l'évolution est en règle bénigne. La radiologie montre une simple dilatation colique : le canal anal est court et la dilatation débute aussitôt. Dans certains cas la distension est limitée au rectum et à la partie terminale du colon sigmoïde donnant l'image du « réservoir terminal ». Dans les autres cas, la radiographie donne une image de « dilatation tubulaire », les limites entre l'intestin normal et l'intes-

tin dilaté sont alors imprécises. La pathogénie du mégacolon idiopathique relève probablement de causes diverses. Plusieurs travaux notamment de ceux de Bensauch ont montré le rôle possible de fissures anales, de valvules congénitales. Certains auteurs invoquent un transit intestinal défectueux comme cause première de l'affection. Très souvent les colons sigmoïdes et descendants sont considérablement allongés. Ce fait a été plusieurs fois commenté. Pour Holt ce dolichocolon pourrait être cause de coudures et angulations, gênant le transit, augmentant la stase et créant secondairement la dilatation. Lee, Bebb et Brown (68) pensent qu'il résulte de l'augmentation de la surface intestinale ainsi créée par l'allongement du cadre colique, une absoption hydrique exagérée : la conséquence en serait une constipation opiniâtre et dans un deuxième temps la distension du colon. Quoi qu'il en soit, les examens anatomopathologiques ne permettent jamais de mettre en évidence les remarquables modifications histologiques de la Maladie de Hirschprung proprement dite. Tout au plus certains auteurs ont-ils trouvé des lésions dégénératives complexes réparties sur toute l'étendue du mégacolon et probablement secondaires à la dilatation. Toutefois dans quelques cas rares l'histologie montre une absence totale d'éléments ganglionnaires dans les parois rectales. En réalité, cette éventualité représente une authentique Maladie de Hirschprung : Nous verrons plus loin par quel mécanisme il est possible d'expliquer l'extension de la dilatation au rectum dans certaines formes exceptionnelles de cette affection.

La Maladie de Hirschprung proprement dite se distingue du mégacolon idiopathique tant par son tableau clinique et radiologique que par ses lésions histologiques.

Le plus souvent l'affection débute à sa naissance : l'élimination du meconium normalement terminée dès la 20e heure s'étale sur plusieurs jours. La constipation est opiniâtre et ne cède pas aux moyens thérapeutiques habituels. Le météorisme abdominal se développe habituellement au cours des premiers

mois. L'évolution est émaillée d'accès occlusifs aigus. La mort survient le plus souvent avant que l'enfant ait atteint l'âge adulte.

A l'examen l'abdomen est tympanique dès les premières semaines de la vie. Plus tard la distension est énorme. Sous la paroi mince les contours de l'anse dilatée présentent un péristaltisme intense. Au toucher rectal l'anus est propre, le canal anal normalement constitué, l'ampoule rectale habituellement vide.

L'examen radiographique revêt une importance capitale: l'existence d'un défilé recto-sigmoïdien sous-jacent à la dilatation impose le diagnostic de Maladie de Hirschprung. Pratiquant des lavements barytés sous scopie Ward observe dans 34 cas des modifications pathologiques caractéristiques. Dès le début du lavement celui-ci remplit une ampoule rectale normale. Plus tard la baryte franchit une zone rétrécie de 5 à 15 cm. Au-dessus du segment sténosé la baryte remplit alors le colon largement dilaté. Des examens pratiqués au début de l'affection montrent déjà le segment rétréci mais la dilatation colique est peu étendue. Au cours d'examens successifs on la voit progressivement s'étendre en direction du cæcum.

A l'ouverture de l'abdomen, le mégacolon forme deux énormes cylindres, une branche remonte de la F.I.G. vers le diaphragme qu'elle refoule, l'autre descend dans la F.I.D. Sous-jacent à la dilatation existe un segment de calibre normal ou légèrement rétréci intéressant tout le rectum et la portion terminale du colon sigmoïde. La transition entre les deux zones : zone dilatée et zone rétrécie, est assurée par un « cône de dilatation » de longueur variable. Parfois le segment inférieur s'abouche directement sans zone intermédiaire dans le mégacolon.

La dilatation du colon s'accompagne d'une hypertrophie pariétale souvent considérable mais plus ou moins masquée par la distension. L'hypertrophie intéresse surtout la couche annulaire de la musculature. Dans la sous-muqueuse il y a

multiplication des cellules du tissu conjonctif. La muqueuse ne présente parfois aucune altération; dans d'autres cas les cellules épithéliales et glandulaires sont augmentées de volume.

Mais toutes ces lésions n'ont rien de spécifique et l'on conçoit fort bien que les auteurs ne purent tirer aucune conclusion tant qu'ils se bornèrent à examiner le segment dilaté. Par contre, les examens histologiques pratiqués à tous les niveaux du segment rétréci montrent avec une remarquable constance des altérations tout à fait particulières et qui constituent le substratum anatomo-pathologique de la Maladie de Hirschprung. Chez l'enfant dont l'intestin est normal on trouve entre les deux couches musculaires de nombreux groupes de cellules ganglionnaires échelonnés tout le long du cadre colique à partir d'une distance de 3 à 15 cm, de la marge anale. Il en est de même chez les enfants atteints de mégacolon « idiopathique ». Dans la Maladie de Hirschprung proprement dite il y a absence totale des éléments ganglionnaires du plexus myentérique sur toute la longueur du segment rétréci. Par contre, on trouve à ce niveau de nombreuses fibres nerveuses amyéliniques. Il n'y a aucune lésion inflammatoire et aucune coupe ne montre de cellules nerveuses en voie de dégénérescence, arguments en faveur d'une agénésie primitive des cellules ganglionnaires. Les lésions sont identiques dans le « cône de dilatation ». Enfin, le plexus myentérique est normal sur toute l'étendue du colon dilaté avec toutefois raréfaction des cellules ganglionnaires dans la portion adjacente au cône de dilatation. En février 1951 Bodian (74) avait ainsi pratiqué des examens histologiques systématiques dans 40 maladies de Hirschprung radiologiquement confirmées : dans tous les cas il retrouvait les modifications anatomo-pathologiques primitivement décrites.

La topographie et l'étendue du segment agénésié permettent d'envisager plusieurs variétés cliniques de l'affection. Relevant dans la littérature médicale de ces dernières années 160 observations dans lesquelles il est fait mention des décou-

vertes d'autopsie, Bodian, Stephens et Ward tracent le tableau d'ensemble suivant : Dans 146 cas, soit 90 %, dont 82 confirmés histologiquement le rétrécissement intéresse tout le rectum et une portion plus ou moins étendue du colon sigmoïde. Le segment rétréci s'étend jusqu'à la coudure splénique dans 10 cas dont 5 confirmés par l'histologie.

Dans trois cas l'agénésie des cellules ganglionnaires était totale sur toute l'étendue du cadre colique : il y avait alors non pas mégacolon mais microcolon avec dilatation du grêle. Pour Bodian, il s'agirait là de variantes particulièrement sévères de la Maladie de Hirschprung. Une autre variante de la maladie consisterait en l'absence de cellules ganglionnaires dans un segment localisé du gros intestin avec innervation normale en amont et en aval des lésions : de tels faits ont été rapportés à trois reprises (36, 44, 60) deux fois les lésions siégeaient sur le sigmoïde : Le rectum d'une part, les colons descendant, transverse et ascendant d'autre part étaient normaux. Dans une observation il y avait agénésie du plexus myentérique de la coudure splénique à la partie terminale de l'iléon : Rectum, sigmoïde et descendant ne présentaient aucune modification histologique.

En résumé : d'après Bodian

1° Maladie de Hirschprung typique : 90 % du cas (short agganglionic segment variety).
— absence de cellules ganglionnaires intramurales dans le rectum et la sigmoïde.

2° Variétés rares : 10 % des cas (long agganglionic segment variety)
— absence de cellules ganglionnaires intramurales de l'anus à la coudure splénique.

3° Variétés exceptionelles
— de l'anus à la coudure hépatique, 1 cas
— de l'anus à l'iléon terminal, 3 cas
— de l'anus à la jonction duodeno-jejunale, 1 cas
— Intermediate agganglionic segment variety », 3 cas.

Ainsi, dans la Maladie de Hirschprung proprement dite, le mégacolon apparaît comme un phénomène secondaire, le fait pathologique primitif étant l'agénésie des cellules ganglionnaires intra-murales dans un segment intestinal de longueur et de topographie variables. Quelles sont les origines profondes de ces lésions et d'autre part par quel mécanisme ces lésions créent-elles la dilatation secondaire du colon telles sont les questions qu'il faudrait élucider pour résoudre le problème pathologique de l'affection.

On admet généralement que l'absence de cellules ganglionnaires correspond à l'arrêt de leur développement à un stade variable de l'embryogenèse mais sur le processus intime de cette interruption nous en sommes réduits à de pures hypothèses. Il est d'acceptation courant que les cellules ganglionnaires des plexus intramuraux servent de relais aux fibres parasympathiques et que les fibres sympathiques issues des ganglions lombaires en restent indépendants. Selon certains auteurs (33, 59, 71, 72) les plexus d'Auerbach et de Meissmer tirent leur origine à la fois du parasympathique crânien et du parasympathique lombo-sacré. Le pneumogastrique se distribuerait à tout le gros intestin mais le rectum et le colon gauche recevraient un apport supplémentaire du parasympathique pelvien (59) dont le défaut pourrait entraîner l'agénésie des cellules ganglionnaires dans ce segment (71, 72).

Selon Bodian (74) la différenciation du plexus myentérique se produirait primitivement dans le mur intestinal et procéderait dans le sens crânio-candal : d'une rupture survenant à une époque quelconque de la vie intra-utérine résulterait d'absence d'éléments ganglionnaires de la marge anale à un niveau variable du cadre colique; secondairement les fibres parasympathiques parvenant à cette région, ne trouvant pas de relais ganglionnaires, progresseraient exagérément vers l'anus constituant ainsi des troncs nerveux de plus en plus épais. Une telle conception est hautement compatible avec la nature et la topographie des lésions réellement trouvées dans la Maladie de

Hirschprung : absence de cellules ganglionnaires dans la partie distale du gros intestin et leur remplacement par des troncs nerveux très épais. Pour expliquer les cas exceptionnels d'agénésie intermédiaire du plexus myentérique avec cellules ganglionnaires normales en aval et en amont du segment pathologique, Bodian admet la possibilité d'une différenciation cando-crânienne secondant parfois la différenciation crânio-candale. Ces deux processus pourraient subir une interruption simultanée à un stade variable de l'embryogénèse laissant ainsi une certaine étendue de colon démunie.

Les hypothèses de Bodian ont l'avantage de fournir une explication logique de l'origine des lésions observées dans la Maladie de Hirschprung et ses variantes anatomiques mais ne reposent pas sur des bases très solides.

Quoi qu'il en soit une deuxième question se pose : quelle est la cause de ce trouble de l'embryogénèse responsable de la malformation ? agent extérieur agissant sur l'embryon ou existence d'un ou plusieurs gênes chromosomiques pathologiques ? en bref, malformation acquise non transmissible ou malformation genotypique héréditaire ? Plusieurs méthodes permettent d'aborder le problème : en particulier l'analyse des statistiques et la confrontation des jumeaux.

Des corrélations familiales de la maladie ont été signalées à plusieurs reprises : Dalla Valle (17, 21) a rencontré la maladie de Hirschprung chez deux frères nés à quatre ans d'intervalle. Zuelzer et Wilson (56) signalent l'affection chez deux garçons d'une famille de 12 enfants : l'un présentait un segment rétréci recto-sigmoïdien; chez l'autre l'agénésie s'étendait jusqu'à l'angle splénique : ce fait est en faveur d'une même origine des variétés à court + long segment. Buttersack (25) décrit une famille dans laquelle le père de 38 ans, son fils, sa nièce et son neveu étaient probablement atteints de la Maladie de Hirschprung. Popper (18) rapporte le cas de deux jumelles décédées à quelques semaines d'intervalle. Bodian (74) le premier tente une analyse génétique de l'affection. Ses investigations portent

sur 37 cas de maladie de Hirschprung histologiquement confirmée : une enquête familiale est menée à propos de chacun de ces cas. Ces 37 enfants totalisent 28 sœurs dont aucune n'est atteinte et 32 frères dont 4 sont décédés ou sont porteurs de mégacolon type Hirschprung. D'autre part, Bodian signale l'affection chez deux jumeaux manifestement monozygotes. L'aîné de la famille était décédé de mégacolon quelques années auparavant. Par contre chez deux jumeaux probablement dizygotes un seul des enfants était atteint. De tels faits plaident en faveur d'une origine génotypique de l'affection. Mais les observations rassemblées sont encore trop peu nombreuses pour qu'ils soit possible d'émettre une opinion définitive. Des statistiques se dégage toutefois un fait certain : la plus grande fréquence de l'affection chez les garçons.

Par quel mécanisme l'agénésie des plexus intramuraux dans un segment du gros intestin amène-t-elle la dilatation et l'hypertrophie du segment sus-jacent ? D'importantes précisions ont été apportées par les auteurs américains.

Swenson, Rheinlander et Diamond (61) étudiant la motricité du colon dans huit cas de maladie de Hirschprung, mettent en évidence une constante absence de péristaltisme dans le segment rétréci. Hiatt (77) aboutit aux mêmes conclusions : cet auteur introduit dans la lumière intestinale une série de ballons : chaque ballon est relié à un tambour et les pressions sont enregistrées par un kymographe. Dans tous les cas examinés le segment rétréci est animé de contractions rythmiques l'intéressant simultanément dans son ensemble; les vagues péristaltiques, très puissantes dans le colon hypertrophié, s'épuisent au niveau du « cône de dilatation ». A la lumière de ces observations une explication logique du déroulement des phénomènes dans la maladie de Hirschprung peut être avancée (77) : normalement les cellules ganglionnaires des plexus d'Auerbach et de Meissner permettraient l'intégration du réflexe péristaltique dans un cycle contraction relâchement progressant vers l'anus; dans la maladie de Hirschprung, lorsque ce

réflexe parvient au rectosigmoïde, il pénètre dans un synctitium de fibres nerveuses dépourvues de contrôles ganglionnaires, d'où contraction en masse de ce segment, sans péristaltisme. Pour vaincre l'obstruction physiologique ainsi réalisée le colon sus-jacent doit alors fournir des efforts supplémentaires qui secondairement, provoquent son hypertrophie. Selon la valeur de ces efforts compensateurs, selon la résistance qu'oppose le spasme du segment inférieur, la dilatation gagnera plus ou moins sur le recto-sigmoïde : le plus souvent, la portion proximale du segment aplasié y participe, créant ce que les auteurs ont appelé le « cône de dilatation ». Exceptionnellement tout le rectum est intéressé : ce fait explique la découverte de lésions histologiques typiques dans quelques cas où la radiologie n'imposait pas le diagnostic de maladie de Hirschprung proprement dite.

A propos de cas particuliers d'autres hypothèses ont été émises, çà et là, quant aux origines de la maladie de Hirschprung, Alvord, Stevenson et Dooley (57) observant un cas de mégacolon avec atrophie des cornes latérales de la mœlle, soutiennent une origine médullaire possible de l'affection. D'autres associations pathologiques ont été signalées : mégacolon avec lésions du tractus urinaire, du tractus biliaire, mégacolon et mongolisme, mégacolon et maladie de Steinert (63).

Pour certains auteurs (53) la maladie de Hirschprung n'est qu'une des éventualités d'un groupe pathologique beaucoup plus vaste : celui des incoordinations neuro-musculaires. Dernièrement Ehrenpreis (76) signale l'association Maladie de Hirschprung-Fibrose kystique du pancréas : les lésions pancréatiques seraient secondaires à la dilatation colique.

4° APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

L'évolution des idées sur la pathogénie du mégacolon s'accompagne d'une évolution parallèle des tentatives thérapeutiques. En particulier de multiples interventions chirurgicales ont été proposées : certaines de ces interventions visaient à supprimer le colon distendu et hypertrophié : cette chirurgie d'exérèse comporte, sans conteste, quelques résultats favorables à son actif (49), mais le plus souvent l'opération était suivie de récidive à plus ou moins longue échéance. Stephens (58), résumant ses résultats antérieurs note que sur cinq cas opérés, trois par colectomie partielle, deux par colectomie totale, un enfant mourut des suites opératoires; dans trois autres cas, les symptômes récidivèrent par la suite avec hypertrophie et dilatation secondaires du segment intestinal sus-jacent à l'anastomose.

Dès 1924, un dysfonctionnement du système nerveux autonome étant généralement admis à la base de l'affection, de nouvelles interventions visant à neutraliser l'hyperactivité sympathique sont proposées (22-23). Il n'est que de parcourir la littérature (26-28-31-37-51...) pour se rendre compte de la multiplicité des techniques préconisées et des discussions souvent âpres auxquelles ont donné lieu les statistiques opératoires.

En réalité, aucun des traitements claissiques proposés contre la maladie de Hirschprung proprement dite, n'apportait de guérison durable : les colectomies partielles ou totales n'entraînaient qu'une rémission, le segment antérieurement sain se dilatant secondairement. Les infiltrations ou interventions sur le sympathique amenaient dans certains cas un soulagement réel mais le plus souvent passager. Le premier, Swenson (54) propose une intervention logique visant à la cure radicale de

la maladie par exérèse du segment intestinal pathologique, c'est-à-dire du segment spastique : la rectosigmoïdectomie. Un peu plus tard, Stephens (58) et après lui de nombreux chirurgiens anglo-saxons (70-77), adoptent la même technique tout en y apportant quelquse modifications de détail. Les premières statistiques opératoires font état de résultats remarquables : en 1949, Swenson (62), sur 34 cas opérés, enregistrait 33 succès. Stephens (74) en février 1951 rapporte les résultats suivants relatifs à 37 interventions : 3 enfants sont morts, 2 sous l'anesthésie, le troisième de péritonite post-opératoire. Des 34 autres, 22 ont été suivis pendant une période variant de six mois à un an, 12 pendant plus de deux ans : tous sont cliniquement et radiologiquement guéris. Les statistiques de Swenson (82) portant maintenant sur 82 rectosigmoïdectomies confirment les premiers résultats. Si le recul dont nous disposons pour juger de l'avenir de ces enfants est encore insuffisant pour émettre une opinion définitive, on peut admettre pourtant que la rectosigmoïdectomie constitue l'intervention de choix dans la cure chirurgicale du mégacolon type Hirschprung.

Toutefois, la rectosigmoïdectomie reste une intervention sérieuse et délicate grèvée d'une mortalité opératoire qui, bien que faible, n'est pas négligeable. Aussi, de nombreux auteurs ont-ils recherché une solution purement médicale de l'affection. Parmi les nombreux médicaments proposés, les stimulants du système parasympathique et tout particulièrement les dérivés de la mécholine se sont montrés doués d'une action efficace. Law (1940 (43) annonce les résultats satisfaisants obtenus dans le traitement de quinze cas de mégacolon par le bromure d'acétyl B méthylcholine. Cette drogue possède les mêmes propriétés vagales que l'acétylcholine mais n'en a pas les inconvénients : utilisable « per os » elle est d'une inocuité remarquable. Baremberg (45) rapporte le cas d'un enfant qui avait subi des traitements médicaux variés, à qui l'on fit ensuite une sympathectomie, le tout sans résultat. L'administration de bromure l'A. M.C. amena une guérison durable. Peterman (47) en 1945,

avait traité 8 mégacolons par le bromure d'A.M.C. Tous, sauf un, on répondu au traitement. Récemment à Bordeaux, Guichard, Verger et Chamarond (84) ont obtenu la guérison d'une maladie de Hirschprung radiologiquement confirmée chez un enfant de 7 ans, par l'administration quotidienne de 20 cg. de bromure d'A.M.C.

Ainsi, si l'exérèse du segment rétréci constitue le traitement spécifique de la maladie de Hirschprung, l'introduction dans l'arsenal thérapeutique d'un nouveau vagomimétique doué d'une grande activité peut permettre au seul traitement médical de réaliser de remarquables améliorations du syndrome fonctionnel.

OBSERVATION

L'enfant Christian M..., âgée de 27 jours, entre dans le service du Professeur Fontan, le 19 mai 1951, pour syndrome toxique avec état de déshydratation intense.

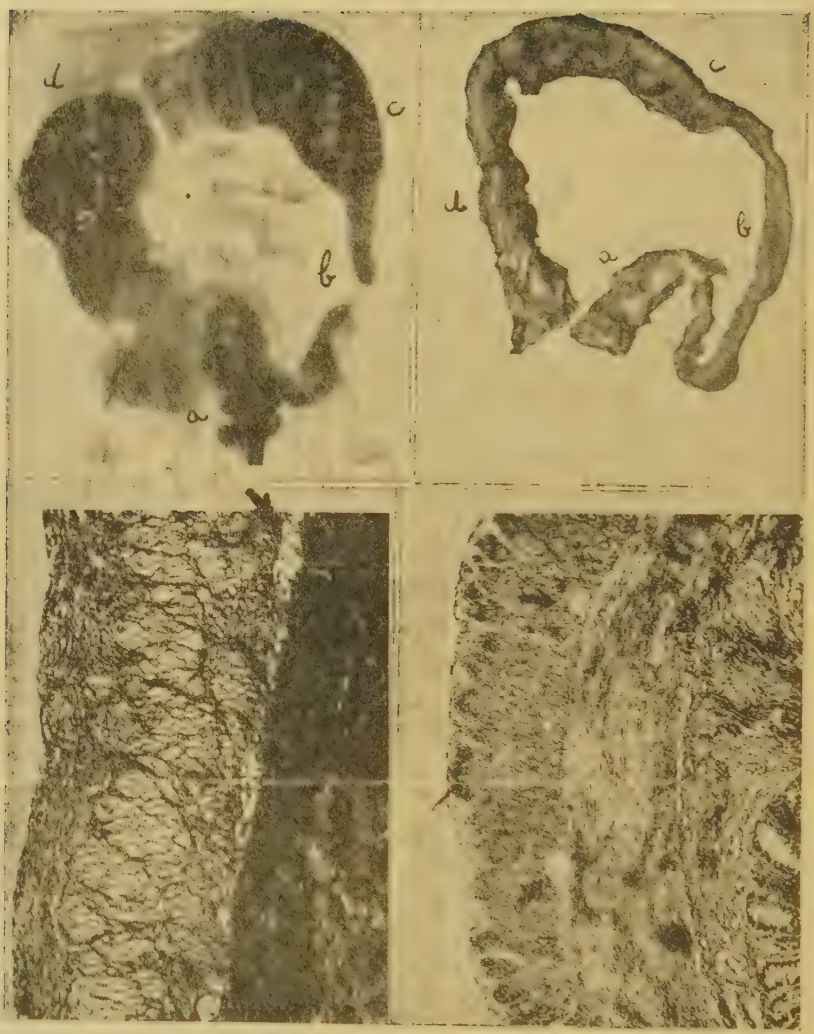
Antécédents héréditaires : père en bonne santé, mère en bonne santé : trois grossesses à terme, pas de fausse couche; un frère de 3 ans et demi en bonne santé, une sœur de 2 ans, en bonne santé.

Antécédents personnels : enfant né à terme. Poids à la naissance : 3 kg. 400. Nourri au sein.

Histoire de la maladie : il y a quinze jours, cet enfant a fait un léger état toxique qui a pu être amélioré par la diète et les antibiotiques. Après une période de 8 à 10 jours, il présente à nouveau des troubles digestifs : il est alors remis à la diète hydrique. Le 18 mai, son état général s'est brusquement aggravé : diarrhée abondante, vomissements fécaloïdes, déshydratation intense. L'hospitalisation est alors décidée.

Dès l'arrivée de l'enfant à l'hôpital on pratique d'urgence la réhydratation par voie tibiale. Le lendemain les vomissements ont cessé. Par contre, les selles demeurent abondantes et fétides. A l'examen, l'abdomen est météorique. Le 21, l'enfant ne présente plus ni vomissements ni diarrhée, mais le ventre reste gros et météorique. Le 22, l'enfant n'émet aucune selle dans la journée. On injecte la moitié d'une ampoule de prostiginine. Le 23, la constipation demeure. Le 24 : une selle misérable. L'abdomen est gros, tendu, météorique. L'état général est médiocre. Le 25, des examens radiologiques sont pratiqués : les radiographies, après lavement baryté, imposent le diagnostic de maladie de Hirschprung.

Par la suite l'état de l'enfant s'aggrave progressivement. Les selles restent rares. Le 2 juin, l'administration de six gouttes de bromure d'A.M.C. produit l'émission de selles abondantes mais l'abdomen reste ballonné. Le 4 juin, l'enfant est entré dans un état de dénutrition aiguë avec vomissements abondants et chute de poids importante. Les jours suivants, une déshydratation impor-



En haut à gauche, fig. 1. : radiographie après lavement baryté : *a*) ampoule rectale; *b*) segment rétréci; *c*) cône de dilatation; *d*) mégacolon.

En haut à droite, fig. 2 : le cadre colique à l'autopsie : id.

En bas à gauche, fig. 3 : coupe au niveau du segment dilaté : entre les deux couches musculaires hypertrophiées : groupes de cellules ganglionnaires.

En bas à droite, fig. 4 : coupe au niveau du segment rétréci : entre les deux couches musculaires : fibres nerveuses sans cellules.

tante s'ajoute à la dénutrition. L'aspect clinique est alors typique du mégacolon : contrastant avec l'hypothrepsie l'abdomen est énorme : sous la paroi distendue, fine, violacée, on perçoit les contours des anses dilatées animés d'un péristaltisme intense. Malgré les traitements mis en œuvre (plasma-réhydratation) l'enfant meurt le 14 juin.

Examens radiologiques. — Les radiographies sans préparation objectivent l'énorme dilatation gazeuse abdominale. Après lavement opaque la baryte remplit une ampoule rectale, de dimensions sensiblement normales. On la voit ensuite franchir un long segment rétréci correspondant au colon sigmoïde et aux deux tiers inférieurs du colon descendant. Au-dessus du segment sténosé la baryte rempli alors le colon largement dilaté.

Après remplissage de tout le cadre colique (fig. 1) les lésions peuvent être ainsi schématisées : *a*) ampoule rectale de calibre normal; *b*) segment rétréci se terminant brusquement dans le mégacolon au niveau du tiers supérieur du colon descendant; *c*) cône de dilatation; *d*) dilatation maxima au niveau du colon transverse et du colon ascendant.

A l'autopsie. — Macroscopiquement (fig. 2), l'aspect général du cadre colique est exactement celui que nous laissaient prévoir les radiographies après lavement opaque.

Microscopiquement : les coupes pratiquées dans le segment dilaté montrent une importante hypertrophie pariétale. Entre les deux couches musculaires (fig. 3), on trouve de nombreux amas de cellules ganglionnaires. Dans le segment rétréci (fig. 4), les cellules ganglionnaires du plexus myentérique font totalement défaut. On trouve, par contre, de nombreuses fibres nerveuses.

En résumé. — 1° Il s'agit d'un cas de mégacolon congénital se présentant primitivement sous un masque clinique trompeur;

2° Les examens radiologiques pratiqués au cours de l'affection imposent le diagnostic de mégacolon : l'existence d'un segment rétréci sous-jacent à la dilatation permet d'envisager celui de Maladie de Hirschprung proprement dite;

3° Les examens histologiques pratiqués après autopsie confirment les découvertes des auteurs anglo-saxons en révélant l'absence

totale d'éléments ganglionnaires intra-muraux au niveau du segment rétréci;

4°° La longueur exceptionnelle du segment rétréci fait de ce cas une variété rare de l'affection (10 % des cas, selon Bodian), variété presque toujours incompatible avec la vie.

CONCLUSIONS

1° L'étiologie, la pathogénie et le traitement du mégacolon infantile ont fait l'objet de très nombreuses publications depuis le Mémoire de Hirschprung en 1888. Des premières théories certaines mettaient en cause un obstacle mécanique: d'autres soutenaient le gigantisme congénital du colon. La théorie neurogène par dysfonctionnement neuro-musculaire est d'acquisition plus récente.

2° Les travaux modernes amènent à isoler du cadre du mégacolon congénital une affection bien définie : la Maladie de Hirschprung. La Maladie de Hirschprung se distingue par son tableau clinique et radiologique, par ses lésions histologiques des autres mégacolons infantiles dits « idiopathiques ».

3° L'existence d'un défilé histologiquement dépourvu de cellules ganglionnaires intramurales et l'absence de péristaltisme à ce niveau constituent des faits pathologiques primitifs de l'affection. La dilatation et l'hypertrophie du colon susjacent s'établissent secondairement.

4° La topographie et l'étendue du segment spastique permettent d'envisager plusieurs variétés cliniques de la maladie — 90 fois sur 100 les lésions restent limitées au recto-sigmoïde —. Les variétés à « long segment », dont une observation est ici rapportée, sont probablement incompatibles avec la vie.

5° Malgré plusieurs tentatives d'explication, l'origine profonde des lésions histologiques reste obscure. L'étude des corrélations familiales de la maladie, d'une part, une connaissance plus précise des premiers stades de développement des plexus d'Auerbach et de Meissner, d'autre part, doivent permettre à l'avenir de résoudre le problème.

6° L'exérèse chirurgicale du segment rétréci constitue le traitement électif de la maladie. Toutefois, la découverte de nouvelles drogues vagomimétiques a permis au traitement médical de réaliser parfois une remarquable amélioration du syndrome fonctionnel.

SERMENT

En presence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 16 juillet 1952
Pour le Doyen,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
A. FONTAN

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 18 juillet 1952
Le Recteur,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

(Principales publications par ordre chronologique)

1. Giannini (A.). — Priority of Domenico Battini in description of congenital Megacolon (1800), *Amer. J. Dis. Child.*, 15, 819 (1943).
2. Hirschprung (H.) (1888). — J. Kinder. 27, 215.
3. Mya (G.) (1894). — Sperimentale (sez Biol.), 48, 215.
4. Formad (H.-F.) (1892) — Univ. M. Mag. Philadelphia, 4, 625.
5. Marfan (B.) (1895) — *Rev. Mens. Mal. Enf.*, 13, 153.
6. Hirschprung (H) (1899). — *Klin. Wschr.*, 36, 977.
7. Tittel (K.) (1901). — *Wien Klin. Wschr.*, 14, 903.
8. Brentano (1904). — *Ver. Dtsch. Ges. Chir.*, 33, 265.
9. Ranking (F.-W). — *Practise of Surgery*, Baltimore, vol, 7, chap. 5.
10. Brennemann. — *Practise of Pediatrics*, vol. 3, chap. 7.
11. Finney (J.-M.-T.) (1908). — *Surg. Gyn. Ost,*, 6, 624,
12. Schmidt (J.-E.) (1909). — *Beitr. Klin. Chir.*, 61, 682.
13. Hirschprung (H.) (1910). — *Beitr. Klin. Chir.*, 19, 306.
14. Campbell (W.-F.) and Kerr (L.). — New-York : D. Appleton et et C°, 1912.
15. Manrot (A.) (1913). — *Arch. Méd. des Enf.*, 16, 767.
16. Da Costa (J.-C.). — *Modern Surgery*, 7 th. ED. p. 1.014, Philadelphie : W.-B. Saunders, 1915.
17. Dalla Valle (A.) (1920). — *Pediatrics*, 28. 740.
18. Popper (J.) (1920). — *New-York Med. J.*, 112, 1.030.
19. Retzlaff (K.) (1920). — *Berl. Klin. Wschr.*, 57, 319.
20. Marfan (A.) (1924). — *Les Affections des voies digestives*, Masson et Cie, 1923.
21. Dalla Valle (A.) (1924). — *Pediatrics*, 72, 569.
22. Hunter (J.-L.) (1924). — *M. J. Australia*, 1, 590.
23. Royle (N.-D.) (1924). — *M. J. Australia*, 1, 77.
24. Bartle and Henry (1925). — Tr. Amer. Gastro Ent. Ass. 28, 83.
25. Buttersack (P.) (1927). — *Munch. Med. Wschr.*, 74, 1.626.
26. Royle (N.-D.) and Wade (R.-B.) (1927). — *M. J. Australia*, 1, 137.

27. Adson (1928). — *Ann. Surg.*, 88, 479.
28. Cameron (J.) (1928). — *Arch. Dis. Child.*, 3, 210.
29. Learmonth (J.-R.) and Marckovitz (1930). — *Am. J. Physiol*, 94, 501.
30. Scott (W.-J.-M.) and Morton (J.-J.) (1930. — *J. Clin, Invest*, 9, 247.
31. Roberston (D.-E.) (1931). — *Am. Surg.*, 94, 670.
32. Schelley (H.-J.) (1931). — *Ann. Surg.*, 93. 910.
33. Van Campenhout (E.) (1931). — *Arch. Biol.*, 42, 479.
34. Amorin y Correa Netto (A.) (1932). — *Ann. Fac. de Méd. de Sao Paulo*, 8, 201.
35. Adamson (W.-A.-D.) and Aird (I.) (1932). — *Brit. J. Surg,,* 20, 220,
36. Perrot and Dannon (L.) (1935). — *Amer. Anat. Path. Med. Chir.*, 12, 57,
37. Ross (J.-P.) (1935). — *Brit. J. Surg.*, 23, 438.
38. Etzel (E.) (1937). — *Guy's Hosp. Rep.*, 87, 158.
39. Etzel (E.) (1937). — *Bol. y Trab. de la Soc. de Cir. de Buenos Aires*, 21, 131.
40. Haldane (J.-B.-S.) (1938). — *Amer. Eugen. Camb.*, 8, 255.
41. Jones (T.-B.) and Morton (J.-J.) (1938). — *Am. J. Surg.*, 39, 382.
42. Roberston (H.-E.) and Kernohan (J.-W.) (1938). — *Proc. Mayo Clin.*, 13, 123.
43. Law (1940). — *Am. J. Dis. of Child.*, août 1940.
44. Tiffin (M.-E.), Chandler (L.-E.) and Faber (H.-K.) (1940). — *Amer. J. Dis. of Child.*, 59. 1.071.
45. Barenberg (L.-H.), Greene (D.) and Greénspan (1941). — *J. of Pediatrics*, 18, 574.
46. Whitehouse (F.), Bargen (J.-A.) and Dixon (C.-F.) (1943). — *Gastroenterology*, 1.922.
47. Peterman, Milvaukee and Wis (1945). — *J. of Pediatrics*, 27, 1.184.
48. Penick (R.) (1945). — *J.A.M.A.*, 128, 423.
49. Cattel ,R.-B.) and Colock (B.-P. (1946). — *S. Clin. of N,A,,* 26, 644.
50. Ehrenpreis (T.) (1946). — *Acta Chir. Scand.*, 94 suppl. 112.
51. Herrmann (L.-G.) (1946). — *Surg. Clin. of N.A.*, 26, 1,170,
52. Muehsam (E.) (1946). — *Amer. J. Digest. Dis.*, 13, 3.

53. Stephens (F.-D.), Higgins (T.-T.) and Meyer (R.) (1948). — *Proc. of the Royal Soc. of Med.*, déc. 1948.
54. Swenson (O.) and Bill (A.-H.) (1948). — *Surgery*, 24, 212.
55. Whitehouse (F.-R.) and Kernohan (J.-W.) (1948). — *Arch. intern. Med,*, 82, 75.
56. Zuelzer (W.-W.) and Wilson (J.-L.) (1948). — *Amer. J. Dis, of Child,*, 75, 40.
57. Alvord (C.-E.), Stevenson (L.-D.) and Dooley (S.-W.) (1949). — *Journ. of Neuropath. and Exp. Neurol.*
58. Bodian (M.), Stephens (F.-D.) and Ward (B.-C.-H.) (1949). — *Lancet*, 251, 6,
59. Courty (A.) et Marchall (G.) (1949). — *Sem. des Hôp.*, 25, 74.
60. Georget. — Thèse Paris, 1949, n° 892.
61. Swenson (R.), Rheinlander (H.-F.) and Diamond (1949). — *New Engl. J. Med.*, 241, 551.
62. Swenson (O.), Neuhauser (E.-B.-D.) and Pickett (L.-R.) (1949). — *Pediatrics*, 4, 204.
63. Le Megacolon dans la Maladie de Steinert (1949). — *Revue Neurologique*, 81, 6.
64. Barraud (1950). — *J. des Prat.*, avril 1950.
65. Bodian (M.) (1950). — *Arch. Ped.*, n° 7.
66. Bodian (M.), Stephens (F.-D.) and Ward (B.-C.-H.) (1950). — *Lancet*, 256, 19,
67. Burnard (E.-D.) (1950). — *Brit. Med. J. i.*, 151.
68. Bebb (K.-C.), Brown (J.-R.) and Lee (C.-M.) (1950). — *Surg, Gyn, Obst.*, 91, 281,
69. Creech (B.) (1950). — *North Carolina Med. J.*, 11, 241.
70. State (D.) and Rogers (W.) (1950). — *Bull. Univ. Minnesota Hosp.*, 22, 164,
71. Swenson (O.) (1950). — *Surgery*, 28, 371.
72. Swenson (O.) (1950). — *New England J. Med.*, 241, 551.
73. Beato Nunez (J.) (1951). — *R. Cubana Ped.*, 23, 449.
74. Bodian (M.), Carter (C.-O.) and Ward (B.-C.-H.) (1951). — *Lancet*, 260, 302.
75. Conole (F.) (1951). — *New York State J. of Med.*, 51, 2.409.
76. Ehrenpreis. (T.) (1951). — *Acta Chir. Scand.*, 104, 251.
77. Hiatt (R.-B.) (1951). — *Ann. of Surg.*, 133, 313.
78. Katz (H.) (1951). — *South African Med. J.*, 25, 430.

79. Longworth (1951). — *Arch. of Pediatrics*, 68, 467.
80. Lust (M.) (1951). — *Le Scalpel*, 15, 433.
81. Swenson (O.), Segnitz (R.-H.) and Shedd (R.-H.) (1951). — *Am. J Surg*,, 81, 341,
82. Swenson (O.) (1951). — *Pediatrics*, 8, 542.
83. Gillepsie (J.-F.) and Mc Govern (J.) (1952). — *Clin. Proc. of the Child. Hosp.*, 8, 1.
84. Guichard, Verger et Channarond (1952). — *Arch. Fr. de Ped.*, 9, 220.